

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1976 - N° 376

ABERRATION CHROMOSOMIQUE 49, XXXXX

A propos d'un cas

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 5 Octobre 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Georges SEUX

Interne des Hôpitaux périphériques de Lyon

né le 19 Septembre 1947

à SAINT-CHAMOND (Loire)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1976 - N°

ABERRATION CHROMOSOMIQUE 49, XXXXX

A propos d'un cas

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 5 Octobre 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Georges SEUX

Interne des Hôpitaux périphériques de Lyon

né le 19 Septembre 1947

à SAINT-CHAMOND (Loire)

UNIVERSITY OF CHICAGO - 1947

1947

U. S. A. 1947

1947

ABERRATION CHRONOLOGIQUE DE 1947

A propos d'un cas



THESE

1947

A l'Université d'Orléans - 1947

et soutenu publiquement le 2 octobre 1947

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

1947

Georges SEUX

né le 19 septembre 1947

à SAINT-CHAMOND (Loire)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

=====

Président de l'Université : Mr le Pr D. GERMAIN
Premier Vice Président : Mr le Pr E. ELBAZ
Deuxième Vice Président : Mr P. PONCET, Maître Assistant
Troisième Vice Président : Mr H. BONNET, Etudiant.
Secrétaire Général : Mr J. RAMBAUD, Administrateur Civil.

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

.

Médecine - GRANGE-BLANCHE	-	Directeur : Mr le Pr B. SALLE
ALEXIS-CARREL	-	Directeur : Mr le Pr C. GIROD
SUD-OUEST	-	Directeur : Mr le Pr J.M. ROBERT
LYON-NORD	-	Directeur : Mr le Pr J.P. GARIN

Biologie Humaine : Mr le Pr J.C. CZYBA

Techniques de Réadaptation : Mr A. MORGON, Maître de Conférences Agrégé.

Sciences Pharmaceutiques : Mr le Pr L. ODDOUX

Sciences Odontologiques : Mr le Dr R. VINCENT

Institut Régional d'Education Physique et Sportive : Mr A. MILLON, Professeur d'E.P.S.

Mathématiques : Mr le Pr H. BUCHWALTER

Physique : Mr le Pr R. UZAN

Chimie et Biochimie : Mr le Pr J. HUET

Sciences de la Nature : Mr le Pr J. BRUN

Sciences Physiologiques : Mr R. FONTANGES, Maître de Conférences Agrégé

Observatoire de LYON : Mr le Pr J.H. BIGAY

Physique Nucléaire : Mr le Pr A. SARAZIN

Mécanique : Mr le Pr J. MATHIEU

I.U.T. n° 1 : Mr le Pr B. POUYET

I.U.T. n° 2 : Mr J. GALLET, Directeur E.N.S.A.M.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur J.M. ROBERT,

Avec le souvenir de l'honneur qu'il nous fait en présidant
et jugeant cette Thèse. Pour lui adresser nos remerciements
de l'aide et des conseils donnés pour la réalisation de ce
travail.

EXAMINATEURS de la THESE

Président : Monsieur le Professeur J.M. ROBERT

Assesseurs : Monsieur le Professeur F. LARBRE
Monsieur le Professeur M. BETHENOD
Monsieur le Professeur Agrégé P. GIBAUD



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur J.M. ROBERT,

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait en présidant et jugeant cette Thèse. Nous lui sommes très reconnaissant de l'aide et des conseils donnés pour la réalisation de ce travail.

Aux Membres de notre Jury,

Monsieur le Professeur LARBRE F. Médecin des Hôpitaux
Monsieur le Professeur BETHENOD M. Médecin des Hôpitaux
Monsieur le Docteur GUIBAUD P. Maître de conférences Agrégé,
Médecin des Hôpitaux.

Nous les remercions de l'honneur qu'ils nous font en jugeant
cette Thèse. Nous leurs sommes très reconnaissant de l'aide
et des conseils donnés pour la réalisation de ce travail.

Nous tenons à exprimer nos remerciements :

*Au Docteur GUILHÔT J., Chef de Service à l'Hôpital d'Annonay,
pour l'accueil chaleureux qu'il nous a réservé dans son ser-
vice.*

*Au Docteur EXBRAYAT C., Chef de Service à l'Hôpital d'Annonay,
notre Maître.*

INTRODUCTION

L'étude de la constitution chromosomique 49,XXXXX rapportée ici, appartient au domaine de cette nouvelle discipline, qu'est la génétique médicale : il s'agit d'une anomalie chromosomique rare qui trouve une place précise, dans le cadre de ce que l'on appelle la mutation déviante du matériel génétique (1).

Une mutation du génome peut être très discrète et ainsi tolérée par la sélection car ne s'écartant pas des critères de normalités. Elle peut aussi entraîner un handicap plus ou moins sévère : elle devient alors déviante. Dans l'espèce humaine un mutant déviant est un malade. La déviation résulte :

- soit d'un événement qui, à l'échelle moléculaire, va modifier un gène (mutation génique).

- soit d'un événement considérable frappant tout ou partie d'un chromosome (ou plusieurs) répliquable, impliquant l'addition, la soustraction ou le déplacement d'un très grand nombre de gènes. Il s'agit là d'une mutation, ou aberration chromosomique.

I - LES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES

Ces anomalies qui concernent aussi bien les autosomes que les gonosomes (ou chromosomes sexuels) sont divisées en deux grands groupes :

- les aberrations structurales,
- les aberrations numériques.

A/ Les aberrations structurales.

Elles résultent d'une absence ou d'un défaut de "réparation" de la cassure d'un chromosome. On observera alors des délétions (ou pertes), des inversions, des translocations de matériel génétique. C'est dans ce cadre également que se situent les isochromosomes.

B/ Les aberrations numériques.

Elles résultent d'une perturbation de la division cellulaire (Division

mitotique et/ou division méiotique de la gamétogénèse). On distingue :

- les polyploïdies,
- les aneuploïdies.

Les Polyploïdies :

Anomalies très rares qui, lorsqu'elles sont homogènes c'est à dire frappant toutes les cellules, aboutissent habituellement, pour un produit de conception, à l'avortement. Il peut par exemple, s'agir de triploïdie (69 chromosomes : 69,XXX - 69,XXY - 69,XYY). La tétraploïdie existe normalement au niveau de certaines cellules humaines (Ostéoblastes, mégacaryocytes, cellules de Kupffer...).

Les aneuploïdies :

Ici, certains chromosomes sont en défaut ou en excès. Généralement, l'anomalie ne diffère du chiffre normal euploïde $2n = 46$ ($44 + XY$ et $44 + XX$) que par un seul chromosome : il s'agit d'une trisomie (47 chromosomes) ou d'une monosomie (45 chromosomes), mais elle peut aussi différer par plusieurs chromosomes.

Cette anomalie de nombre peut porter sur n'importe laquelle des 23 paires de chromosomes : En fait, toutes les monosomies (sauf celle de l'X et les monosomies partielles) et la plupart des hyperploïdies sont léthales et entraînent un avortement, si bien qu'à terme, ne se rencontre qu'une très faible proportion d'entre elles, toujours les mêmes :

1) Les trisomies de certains chromosomes. Celle du chromosome 21 est la plus fréquente (environ 1/650 naissances) ; ce fut la première aberration chromosomique découverte par J. LEJEUNE, N. GAUTHIER et J. TURPIN en 1959. Depuis on connaît les trisomies 13, 18, 8 et les trisomies partielles.

2) Les aneuploïdies résultant d'une anomalie dans le nombre des gonosomes.

Quant aux mosaïques :

Elles résultent d'une perturbation de la division cellulaire survenue sur un embryon primitivement euploïde, et ne touchant qu'une partie de la population cellulaire. Le pourcentage d'aneuploïdie (ou de Polyploïdie) sera d'autant plus grand que la perturbation sera survenue tôt dans le développement.

II - LES ABERRATIONS NUMERIQUES PORTANT SUR LES GONOSOMES (2)

Dans l'espèce humaine, le chromosome Y détermine le phénotype sexuel. Si l'Y est présent l'aspect général sera toujours mâle quelque soit le reste de la formule sexuelle. S'il est absent, le phénotype sera toujours féminin. De très nombreuses formules sexuelles sont compatibles avec la vie, allant de 45,X à 49,XXXXX

et 49,XXXXY. Cette tolérance, beaucoup plus grande pour l'aneuploïdie sexuelle, provient sans doute, en partie du moins, de ce que les gonosomes ont un contenu génique relativement peu sensible aux effets de dosage. Un autre fait d'importance intervient aussi : l'inactivation des chromosomes X lorsqu'il en existe plus d'un par cellule. Cette inactivation se traduit par la présence d'un corpuscule chromatinien dans les noyaux en interphase et il est possible d'en dénombrer autant qu'il y a de chromosomes X moins un par cellule. Les femmes normales possèdent un corpuscule et les hommes normaux n'en possèdent donc aucun. Sa présence chez l'homme, traduit une formule à 47,XXY et son absence chez la femme à la formule 45,X.

A/ Parmi les aberrations atteignant l'homme, on note le syndrome de Klinefelter et l'anomalie X Y Y :

- Le syndrome de Klinefelter : Actuellement, on réserve exclusivement cette dénomination à l'état pathologique déterminé par une di ou polysomie X chez l'homme (bien qu'en partie, le syndrome ait été décrit, à l'origine, chez des hommes de caryotype normal). L'anomalie se remarque habituellement au moment de la puberté. Cette-ci est retardée, incomplète et anormale. Le développement des testicules ne se produit pas, leur taille ne dépasse pas 2 cm, et l'aplasie de la lignée germinale est le plus souvent totale. La pilosité qui apparaît est de type féminin et dans près de la moitié des cas, une gynécomastie vraie se développe. Le plus souvent le tronc est court et d'aspect gynoïde, les membres sont grands et trop longs. L'atteinte de l'intelligence est dans la majorité des cas modérée, mais le psychisme est fréquemment marqué. L'agressivité et les troubles du comportement sexuels sont fréquents. Nombre de sujets ont une intelligence et un comportement tout à fait normaux et n'ont pour tout caractère pathologique apparent qu'une stérilité jointe à une atrophie testiculaire. L'augmentation des gonadostimulines est le seul trouble endocrinien net.

En plus de la forme à 47,XXY de nombreuses variantes sont connues. Les cas de mosaïques 46,XY / 47,XXY induisent généralement un état pathologique atténué. Les formes plus complexes à 48,XXXXY ou 48,XXYY, provoquent à l'inverse une atteinte plus sévère de l'intelligence et des troubles ostéo-articulaires viennent s'y ajouter.

Le nombre de corpuscules chromatiniens varie, bien entendu, avec le nombre d'X. La fréquence de l'ensemble de ces aberrations est de l'ordre de 0,15 % parmi la population mâle.

- En ce qui concerne les hommes X Y Y, l'anomalie, contrairement à la précédente n'a qu'inconstamment des répercussions phénotypiques. L'agressivité et la grande taille sont les signes principaux. On s'est aperçu de sa fréquence chez les délinquants de haute stature. La descendance de ces sujets est normale et la raison de la non transmission de l'Y surnuméraire est inconnue. La fréquence de l'anomalie, parmi la population mâle est de l'ordre de 0,1 %.

B/ Chez la femme, différentes formules chromosomiques allant de 45,X à 49,XXXXX peuvent être observées :

- L'état à 47,XXX n'est pas rare, de l'ordre de 0,1 % parmi les femmes et paraît n'entraîner aucun trouble. Cependant l'intelligence et la fertilité y sont souvent diminuées. Le seul état pathologique de fréquence notable est le syndrome de Turner dans lequel il n'y a qu'un chromosome X. La formule à 45,X étant la plus fréquente mais il existe des mosaïques et la formule 46,XX qi (isochromosome).
- L'état à 48,XXXX, franchement pathologique est très rare.
- Quant à l'aberration 49,XXXXX, celle ci devient véritablement rarissime puisque nous n'avons relevé que dix cas publiés dans la littérature mondiale.

OBSERVATION DE LA PROPOSANTE

Enfant B... Karine :

- Observation n° K 4850
Service de Néonatalogie - Professeur BETHENOD
Hôpital DEBROUSSE - LYON.
- Observation n° 50-76
Service de Pédiatrie - Docteur GUILHOT
Hôpital d'ANNONAY.

I - ANTECEDENTS

A/ Antécédents familiaux.

- Il s'agit d'une fille née le 18.9.1973, deuxième d'une fratrie de 2 enfants, vivant actuellement dans sa famille et âgée donc de 2 ans et 3 mois. A la naissance, les parents ont respectivement 24 ans pour le père, 21 ans pour la mère. Tous deux sont en bonne santé apparente et sans antécédent pathologique ancien important. Pas d'irradiation. Il n'y a pas de consanguinité, les grands parents sont en bonne santé et l'arbre généalogique est sans particularité. La mère n'a jamais présenté de fausse couche ; ne suit pas de traitement médicamenteux. Cependant, un point important est à retenir dès maintenant :

- En 1971, la mère présenta sa première grossesse au cours de laquelle, le seul incident pathologique fut un contact rubéoleux probable au 3ème mois. Elle reçut à cette occasion deux injections de Gamma Globulines. L'étude sérologique n'a pas été faite. Elle accouche le 2.12.1971, soit 13 jours avant terme, d'une fille, Sandrine, dysmature (2 200 gr). Celle-ci est immédiatement hospitalisée dans le Service de néonatalogie de l'Hôpital Debrousse où elle décède, au 41ème jour de vie, d'une maladie des inclusions cytomégaliqes prouvée par l'étude virologique, anatomopathologique et histologique. L'enfant présentait également un syndrome polymalformatif dont certains traits n'étaient pas sans rappeler ceux de celui présenté par la proposante. Les recherches virologiques ont montré la présence de virus cytomégaliqes dans les urines de la mère jusqu'en Mai 1972. L'étude sérologique a montré un taux stable des A.C. fixant le complément vis à vis du virus

cytomégalique (Titre = 1/16). Enfin, à cette occasion, l'étude du caryotype des parents montre la présence d'un chromosome 16 marqueur chez le père, retrouvé chez Sandrine.

- De telles constatations dans les antécédents de la proposante porteuse d'une aberration chromosomique, sont pour le moins intrigantes et justifient que l'on y revienne plus en détail dans le chapitre de discussion.

B/ Antécédents personnels.

La proposante est née à terme, à la maternité de l'hôpital d'Annonay le 18.09.73. La grossesse s'est déroulée normalement sans aucun incident particulier. L'accouchement a été eutocyque. Le cri immédiat. Apgar à 10.

L'enfant présentait une dysmaturité évidente avec un PN = 2 250 g, une T = 44 cm, PC = 31,5 cm. Ce fait, joint à la notion des antécédents familiaux motive le transfert dans le service Pédiatrie de l'Hôpital d'Annonay où, outre la dysmaturité, deux séries d'anomalies sont retenues :

- d'une part, une discrète cyanose lorsque l'enfant est sortie de l'isolette, un gros souffle systolique latéro sternal gauche à l'auscultation, une cardiomégalie sur la radiographie du thorax. L'enfant reçoit alors un traitement tonicardiaque.
- d'autre part un petit syndrome dysmorphique avec un hypertelorisme un cou court, une ébauche de clinodactylie, des auriculaires. Une implantation basse des pouces est aussi discutée.

Une aberration chromosomique est immédiatement suspectée et l'enfant est dirigée dans le service de Néonatalogie de l'Hôpital Debrousse à Lyon. Elle va y faire plusieurs séjours depuis.

Le bilan pratiqué va découvrir une "Pentasomie X".

- En Février 1975, à l'âge de 17 mois, l'enfant présente une déshydratation sévère à l'occasion d'un épisode infectieux. Diarrhée aqueuse, hyperthermie avec un clocher à 41° et un épisode de plafonnement oculaire : ces symptômes entraînent l'hospitalisation en urgence dans le service du Docteur GUILHOT où l'on notait à l'entrée une hypotonie diffuse avec révulsion des globes oculaires. Il n'a pas été observé de mouvements convulsifs. Avec la réanimation (réhydratation et antibiothérapie par l'Ampicilline) l'évolution a été très rapidement favorable et apparemment entièrement régressive. Les recherches bactériologiques sont restées négatives. Le L.C.R. était normal à la ponction lombaire. Il n'a pas été remarqué d'anomalie électroencéphalographique.

II - OBSERVATION CLINIQUE AVEC LES DIFFERENTS INVESTIGATIONS PARA-CLINIQUES PRATIQUEES CHEZ LA PROPOSANTE JUSQU'A L'AGE DE 27 MOIS.

A/ Sur le plan staturo-pondéral.

	Pd	DS	T	DS	PC
. Dysmaturité à terme	2 250	(-2,5)	44	(-3)	31,5
. 2 mois	3 200	(-3)	50	(-3)	36
. 3 mois	3 890	(-2,5)	53	(-3)	38
. 6 mois	4 800	(-2,5)	62,5	(-1,5)	40
. 9 mois	6 130	(-2)			
. 11 mois	6 440	(-2)	66,5	(-2)	42,5
. 17 mois	8 100	(-2)	72	(-2)	44
. 27 mois	10 040	(-1,5)	79,5	(-2)	45

Donc : Dysmaturité et retard staturo-pondéral, non corrigé à l'âge de 27 mois. L'enfant a cependant rattrapé une déviation standard.

B/ Sur le plan dysmorphique et malformatif.

Dès l'admission dans le service du Professeur BETHENOD, la liste suivante, après examen clinique et radiologique, était établie :

- hypertélorisme - brièveté du cou
- hyperlaxité articulaire avec sub-luxation interne des deux genoux
- mains bottes, pieds bots
- synostose radiocubitale bilatérale
- hyper lordose lombo-sacrée
- une petite dysplasie de hanche ; les examens ultérieurs confirmant un aspect dystrophique des extrémités supérieures des fémurs, une disparition du cartilage de conjugaison et une coxa vara.
- Les cotyles sont normaux.

Ce trouble dysmorphique notable et touchant l'appareil ostéo-articulaire va voir, au cours du développement pendant lequel la proposante a reçu des soins orthopédiques, s'estomper la plupart de ses composantes, si bien qu'à 27 mois l'habitus extérieur est pratiquement normal.

Par ailleurs la présence d'une cardiopathie congénitale était confirmée.

C/ Sur le plan psycho-moteur.

A la naissance il n'y avait aucun signe de souffrance néonatale. Le cri fut immédiat. L'Apgar à 10. L'examen neurologique était strictement normal. Transillumination normale.

Les électroencéphalogrammes enregistrés à 17, 18 et 19 mois ne permettent de retenir aucune anomalie pathologique.

Les étapes du développement psycho-moteur ont été les suivantes :

- 2 mois : suit du regard. Sourire réponse.
- 3 mois : Tient son hochet.
Tête tenue en position assise et redressée en décubitus ventral.
Pas de trouble du sommeil ou de l'appétit.
- 6 mois : Ne se tient pas assise seule.
Tonus et réflexes normaux.
- 11 mois : Bonne préhension avec passage d'une main à l'autre.
Se tient assise seule avec un dos en rectitude.
Ne tient pas debout seule.
Deux dents présentes (l'éruption a débuté à 9 mois).
- 16 mois : Se tient difficilement debout.
La station assise est solide.
La préhension est fine. 13 dents.
- 25 mois : Marche tenue. Joue avec ses mains.
Babille et prononce 3 mots.

On voit donc apparaître, progressivement, un retard psycho-moteur important. Malgré un aspect un peu "trompeur" de l'enfant celui-ci se confirme à l'examen à 27 mois.

D/ Sur le plan cardio-vasculaire.

Dès la naissance avait été remarqué un souffle systolique rude à l'auscultation, une cardiomégalie et une petite cyanose. Les pouls artériels étaient palpés et la TA = 60 mm Hg. L'enfant a reçu un traitement digitalique. Une communication inter-ventriculaire était fortement soupçonnée.

A 6 mois, il n'existait aucun signe de défaillance cardiaque. La sémiologie comportait un important souffle systolique para sternal gauche associé à un petit frémissement au 4ème EIC G. Le 2ème bruit était d'intensité normale. Sur la radiographie du thorax la cardiomégalie était discrète et la vascularisation pulmonaire sub-normale.

Sur toute la série d'électrocardiogrammes enregistrés, on remarque un trouble intermittent de la conduction auriculo-ventriculaire qui comporte un raccourcissement de PR et une onde delta et qui évoque donc un syndrome de Wolf-Parkinson White. Il faut noter qu'il n'y a jamais eu d'accident tachycardique.

A l'âge de 25 mois, un cathétérisme cardiaque a été pratiqué, et a permis de préciser qu'il existait un shunt gauche-droit minime : une C.I.V. de type II A. Le pronostic est excellent. (Dr. VERNET - DEBROUSSE).

E/ La normalité des différents autres examens pratiqués.

- Les examens biologiques de routine (numération et formule sanguine - examens des urines - fonction rénale, ionogramme - calcémie - phosphorémie) sont normaux.

- Le F.O. est normal.

- Les recherches du virus cytomégalique dans les urines sont restées négatives.

- L'urographie intra-veineuse est normale : il n'y a pas de malformation urinaire.

- Les radiographies du squelette n'ont pas montré d'autre anomalie que la dysplasie des hanches et la synostose radiocubitale bilatérale. L'âge osseux est normal.

- Les cheveux ont été examinés et trouvés normaux.

III - EXAMEN DE LA PROPOSANTE A L'AGE DE 27 MOIS.

A/ Il existe, on l'a vu, un retard staturo-pondéral important, à - 2 DS (Pd = 10 040 gr pour une T = 79,5 cm).

B/ Psycho-moteur : l'enfant est bien éveillée, sourit et suit des yeux l'examineur. Elle reconnaît ses parents et leur tend les bras. Elle se tient bien assise, par contre, ne fait ses pas que tenue. Elle prononce correctement trois mots. La préhension est bonne mais l'activité ludique est très réduite : elle est incapable d'empiler des cubes par exemple. Elle paraît voir et entendre normalement mais n'obéit pas aux ordres les plus simples. Elle ne tient pas une cuillère. Il n'y a aucun contrôle sphinctérien.

En somme, à l'âge de 27 mois, la proposante se présente avec un niveau psycho-moteur de un an environ.

C/ A l'inspection : l'enfant ne frappe pas par sa dysmorphie ; au contraire on la trouve assez jolie (Cf. Photographies n° I, II, III).

- les yeux sont bleus. Il n'y a pas d'atteinte de l'oculomotricité intrinsèque et extrinsèque.

Il n'y a pas d'anisocorie. On ne note pas d'épicanthus. L'Hypertélorisme retenu paraît discret. Il y a une minime obliquité des fentes palpébrales en haut et en dehors.

- le visage est un peu arrondi mais gracieux

- le nez est petit et pointu. L'ensellure nasale est accentuée.
- la bouche est petite, horizontale. L'éruption dentaire s'est effectuée normalement.
- les oreilles sont de taille, de forme et d'implantation normales.
- les cheveux sont châtain clair. Leur aspect et leur implantation sont normaux et il en est de même pour les cils et les sourcils.
- le cou est court (c'est le seul point que l'on remarque d'emblée) sans pterygium coli.
- le tronc est normal ainsi que l'écart intermammellaire. Seule la région lombo sacrée prête à discussion, se présentant comme discrètement "enfoncée".
- les membres paraissent normaux dans leur forme et leur dimension. Il en est de même des mains et des pieds.
- Ebauche de clinodactylie du 5ème doigt.
- Les articulations des doigts, des poignets, des genoux et des chevilles sont un peu hyperlaxes. La mobilité des hanches est normale ; par contre la prosupination est limitée.
- Les organes génitaux externes sont normaux à l'inspection.

D/ Par ailleurs, on retrouve les anomalies de l'auscultation cardiaque. L'auscultation pulmonaire et la palpation abdominale sont normales.

Le tonus est normal, les réflexes ostéo-tendineux sont obtenus égaux et symétriques. Les cutanés plantaires sont en flexion. Il n'existe aucune paralysie évidente. PC = 45 cm.

IV - ETUDE GENETIQUE.

A/ L'étude de la chromatine sexuelle a donné les résultats suivants pour la distribution des corpuscules de BARR dans les cellules de la muqueuse buccale (Service d'Endocrinologie Docteur J. BERTRAND - Hôpital Debrousse). Sur 100 cellules indemnes de toute anomalie de la membrane cellulaire on trouve :

- Un corps de BARR	: 26 %
- Deux corps de BARR	: 29 %
- Trois corps de BARR	: 7 %
- Quatre corps de BARR	: 2 %
- Cinq corps de BARR	: 0 %

(Cf. Photographies n° IV).

B/ L'étude des Dermatoglyphes (Centre de Génétique Dermatoglyphes. Docteur CRESSENS) montre :

- Des plis de flexion des paumes normaux à droite et à gauche.
- Les Triradii axiaux sont en position t.
- Pelotes en 9 au niveau des 2 paumes.
- L'étude de l'extrémité des doigts a été gênée par une petite desquamation : une majorité de Tourbillon a néanmoins été admise.

C/ Le Caryotype (Institut Pasteur de Lyon - Laboratoire de Cytogénétique - Docteur C. LAURENT). L'examen chromosomique a été réalisé à partir d'une culture de leucocytes et d'une culture de fibroblastes. Sur toutes les mitoses des leucocytes étudiées on comptait 49 chromosomes dont 3 surnuméraires dans le groupe C, identifiés à des chromosomes X. L'étude sur les fibroblastes montre, après un traitement à la bromodioxyuridine qui fait despiraliser les chromosomes à replication tardive, quatre chromosomes X inactivés. (Cf. Photographie n° V).

- La 16ème paire est normale.

Le Caryotype des parents avait déjà été étudié en 1971. Celui de la mère est normal (46,XX). Celui du père montre la présence d'un chromosome 16 marqueur (46,XY, 16 q+). Le caryotype de la soeur aînée de la proposante montrait la présence du chromosome 16 (marqueur) sans autre anomalie (46,XX, 16 q+).

On désigne ainsi "Chromosomes marqueurs", les chromosomes dont la structure s'écarte sensiblement de la normale sans entraîner de modification du phénotype. Dans le cas présent, l'anomalie de longueur du bras long de 16 était due à une constriction secondaire très longue, ceci, sans qu'il s'agisse d'un chromosome anormal.

D/ Il n'y a pas eu d'étude particulière des drumsticks des polynucléaires ni de celle des groupes sanguins. La proposante est du groupe O Rhésus positif.

V - REMARQUES.

Le diagnostic d'aberration chromosomique de formule 49,XXXXX est exceptionnel. Il oblige à rechercher l'existence de cas analogues, ceci pour avoir un aperçu pronostic quant au cas de la proposante, mais aussi pour les comparer afin d'essayer d'individualiser un véritable syndrome 49,XXXXX.



PHOTO N° I



PHOTO N° II



PHOTO N° III

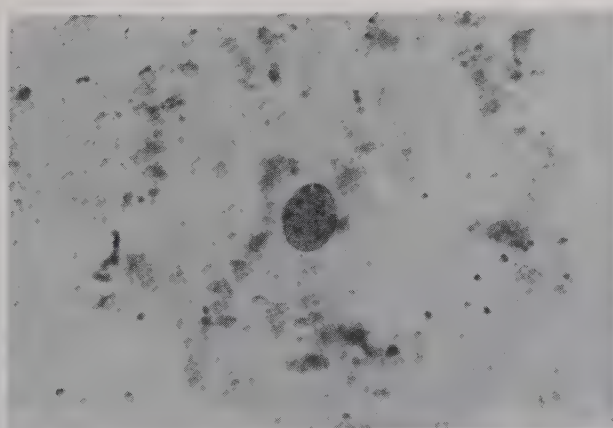


PHOTO N° IV : Chromatine sexuelle



PHOTO N° V : Caryotype

LES AUTRES CAS D'ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES 49,XXXXX

CONNUS ET PUBLIES

Les observations sont rares. Dix cas ont été publiés.

I - En 1963, deux auteurs américains KESAREE et WOOLEY rapportent pour la première fois le cas d'un enfant de phénotype féminin porteur de 49 chromosomes dont 5 chromosomes X. (3).

A/ L'observation clinique est la suivante :

L'enfant, âgée de 2 ans, est née de parents en bonne santé. La mère à 22 ans, le père 26 ans. C'est la 4ème d'une fratrie de 5. Tous les autres enfants sont normaux. Il n'y a aucun antécédent familial particulier. Le caryotype des parents est normal.

L'enfant était prématurée de 2 mois et pesait 1 715 gr. La réanimation fut difficile et la présence d'une malformation cardiaque notée. La croissance a été lente et interrompue par de nombreux épisodes de détresse respiratoire : 7 hospitalisations furent nécessaires pendant la première année. L'enfant a été opérée d'un canal artériel à l'âge de 10 semaines.

A l'âge de 16 mois elle présentait :
un retard staturo-pondéral important (Pd : 5 900 gr soit - 4 DS, T = 70 cm soit - 2,5, PC = 42,5).
Un retard psycho-moteur qui va se confirmer à l'âge de 2 ans (à cet âge la station assise est à peine acquise, l'enfant rit et gazouille, échange un objet d'une main à l'autre).

Le syndrome dysmorphique est discret : hypertélorisme et obliquité en haut et en dehors de la fente palpébrale. Les yeux sont bleus, pas de strabisme. Les oreilles sont d'implantation et de forme normale. Les mains sont petites avec une clinodactylie, les pieds sont fins avec un chevauchement des orteils. Les organes génitaux externes sont normaux. Un souffle systolique rude était noté à

gauche du sternum.

Les examens biologiques habituels sont normaux. A part la radiographie du thorax (normale) il n'est pas mention d'autre radiographie.

B/ L'étude cytogénétique a comporté :

- L'étude du caryotype a été établie à partir de deux cultures du sang périphérique.

	Cellules à 47 (ou moins) chromosomes	Cellules à 48 chromosomes	Cellules à 49 chromosomes	Cellules à plus de 49 chromosomes	T
Culture n° I	5	2	59	3	69
Culture n° II	2	4	33	-	39
Total	7	6	92	3	108

Par leur taille et leur aspect, les chromosomes surnuméraires appartiennent au groupe C.

- L'étude de la chromatine sexuelle.

Corps de BARR	0	1	2	3	4	Total
Nombre de cellules	20	40	64	60	16	200
Pourcen- tage	10	20	32	30	8	100

- L'étude des Drumsticks par contre, portant sur 1 000 polynucléaires fut décevante : aucune cellule à quatre Dst ne put être formellement repérée.

L'étude des chromosomes à l'aide de la technique de la Thymidine montra que les quatre surnuméraires avaient une a synchronie de replication.

C - Hypothèse.

Quant à l'explication de cette aberration les auteurs évoquent une erreur de méiose avec une non disjonction du matériel maternel ou une combinaison d'accidents paternels et maternels.

II - Le deuxième est écrit, en 1967 par des Auteurs Australiens chez une enfant de 29 mois. (4).

A/ L'observation clinique est la suivante :

L'enfant est née, le 27.8.1963. Le père et la mère sont en bonne santé, âgés de 48 et 42 ans respectivement avec un certain degré de parenté qui cependant est inférieur à cousins germains au 2ème degré. C'est la 7ème d'une fratrie de 8. Le 4ème enfant mouru à 8 mois d'une diarrhée, tous les autres sont en bonne santé. Le 8ème enfant né en 1968 à un caryotype normal.

La durée de gestation est estimée à 44 semaines. La seule complication gravidique fut la persistance de vomissements. Une radiographie foetale afin de calculer le terme, fut faite à 4 semaines avant l'accouchement et est la seule exposition connue aux radiations. Accouchement normal. Le PN = 2 990 gr et T = 49,5 cm.

A 8 mois, un avis médical est demandé en raison de troubles du développement et de troubles digestifs. L'examen note un pied bot droit (opéré à 25 mois) et les signes d'un canal artériel patent (opéré à 12 mois). Une étude cytogénétique est entreprise à 12 mois devant le retard mental.

Le bilan fait à 29 mois trouvait :

- . Un retard de taille : 82,6 cm (- 2 DS) avec un poids normal (12 640 gr), PC = 43.
- . Un retard psycho-moteur important, toutes les étapes du développement étant apparues avec retard : l'âge mental approche 12 mois.
- . L'aspect est particulier avec des fentes palpébrales légèrement obliques et un épicanthus discret. Les oreilles sont bien formées mais bas implantées. Le cou est très court. Les mains sont petites avec une clinodactylie du 5ème doigt. Une anomalie de hanche était probable en raison de l'attitude en large abduction des cuisses invariablement adoptée lorsque l'enfant était en décubitus dorsal.

B/ L'étude cytogénétique.

Le caryotype fut déterminée à deux reprises sur les leucocytes du sang périphérique : on comptait 49 chromosomes dont 3 surnuméraires appartenant au groupe C.

L'étude de la chromatine sexuelle a comporté :

- . L'établissement du pourcentage de cellules à chromatine (+) = 58 %.
- . La répartition de 2 000 cellules à chromatine (+) en fonction du nombre de corps de BARR donne :

Un corps de BARR	: 59,55 % des cellules
Deux corps de BARR	: 31 % des cellules
Trois corps de BARR	: 8,45 % des cellules
Quatre corps de BARR	: 10 % des cellules.

Quant à l'étude des Drumsticks, 2 000 leucocytes furent examinés : on trouva 6 cellules à 2 Dst et aucune à plus de 2 Dst ne fut vue.

III - Une mosaïque 48,XXXX / 49,XXXXX est rapportée en 1968 par les auteurs Italiens. (5).

A/ Observation.

Il s'agit d'une fille de 13 ans, née en 1953, de parents âgés de 36 ans pour la mère, 43 ans pour le père. Tous deux sont décédés, la mère d'un probable accident coronarien, le père d'une affection maligne du rachis. Une soeur cadette en bonne santé. La mère a présenté une gemellaire mais a avorté au 6ème mois.

Une analyse cytogénétique fut décidée chez elle ; à l'occasion d'un "screening" des pensionnaires d'un Institut pour enfants retardés mentaux, parce que l'attention avait été attirée par son aspect dysmorphique.

A la naissance l'enfant pesait 2 500 gr. Elle présentait une luxation bilatérale de hanche qui fut corrigée chirurgicalement à l'âge de 8 ans. Elle marche à 4 ans.

A l'examen fait à l'âge de 13 ans il était noté :

- . Pd = 26,500 kg (- 3DS), T = 126 cm (plus de 4 DS de retard) ; PC = 50 cm.
- . Le développement mental était très perturbé : le Q.I. est situé inférieur à 25. L'électroencéphalogramme montra une immaturité centrale. Il existait une parésie de l'abduction des globes oculaires.
- . Il existait un hypertélérisme et une obliquité des fentes palpébrales.
- . Le nez était aplati, les dents de forme et d'alignement anormaux, le palais ogival, les oreilles implantées bas. Le cou était court avec une implantation basse des cheveux.
- La poitrine infantile. Asymétrie du pelvis en relation avec la luxation des hanches. Genu valgum bilatéral marqué à gauche, hypotrophie des mollets, les pieds plats avec à gauche un pied légèrement en varus equin syndactylie bilatérale partielle des 2ème et 3ème orteils.
- . Déformation des 2 coudes et hypotrophie des muscles du bras.
- . Les organes génitaux externes étaient normaux sauf une petite assymétrie des grandes lèvres.
- . Les examens biologiques de routine étaient normaux ; groupe sanguin : O, ccDEe, M + N +, K-, Fy+, P+, S- et K+.

B/ L'étude génétique montra :

L'analyse des dermatoglyphes avec : Six arches simples à l'extrémité des doigts (crêtes totales comptées = 14), Triradii axiaux en t', une ligne transverse palmaire transitionnelle à la main gauche.

La chromatine sexuelle : suivant l'un des deux critères choisis (corps hétéropycnotiques compté comme tel suivant qu'il est à la membrane nucléaire ou suivant qu'il occupe n'importe quelle position dans le noyau) on trouva outre des cellules à 1 et 2 corps, 32 % et 22 % de cellules à 3 corps, 10 % et 20 % de cellules à 4 corps.

Les Drumsticks furent recherchées sur 1 000 leucocytes : deux cellules à un Dst furent trouvées.

L'étude du caryotype fut faite à partir de deux cultures de sang, d'une culture de peau et d'une préparation de moelle osseuse (les deux dernières avec peu de résultat). Parmi les cellules examinées toute cellule à 49 chromosomes avait 19 chromosomes dans le groupe C et fut considérée comme ayant 5 X. D'autre part une étude analytique obligeait à admettre l'existence d'une lignée cellulaire 48,XXXX associée à la lignée 49,XXXXX.

L'autoradiographie révéla la replication tardive des X et l'analyse en montra l'asynchronie, ceci après une étude très détaillée.

IV - En 1970, le quatrième cas de pentasomie X est décrit par des Auteurs Polonais.
(6).

A/ Etude Clinique :

Ils rapportent le cas d'une enfant de 20 mois, née de parents en bonne santé. La mère est âgée de 22 ans, le père de 25.

La seule anomalie constatée à la naissance est un pied bot équin varus à gauche. A 9 mois, elle présenta une infection respiratoire et fut hospitalisée. On notait alors un retard psycho-moteur et des anomalies de constitution. L'enfant était pâle, hypotonique, avec un oedème au niveau des mains et des pieds.

Le visage était arrondi, avec un hypertélorisme et un épicanthus bilatéral. Les oreilles étaient normales, le cou large et court sans ptérygium. L'examen clinique et radiographique montra une cardiopathie (canal artériel patent).

Les coudes étaient anormaux avec, sur les radiographies, des extrémités proximales larges des cubitus et une large articulation radio cubitale. A 20 mois le développement psychomoteur était celui d'un enfant de 9-10 mois. L'éruption dentaire était en retard et l'âge osseux était de 12 mois.

Les examens biologiques de routine étaient normaux.

B/ L'étude génétique montra :

Pour les dermatoglyphes : total des crêtes : 33 et la somme des angles a t d = 100.

Pour la chromatine sexuelle : 2 ou plus corps de BARR dans 20 % des cellules du frottis. Cinq cellules sur 200 avaient 4 corps de BARR.

Le caryotype étudié sur une culture de leucocytes montra pour 19/20 des cellules, 49 chromosomes. Les chromosomes surnuméraires appartenaient au groupe C.

Le caryotype des parents était normal.

V - Le cinquième cas est rapporté du Canada en 1971 chez une fille de 16 ans. (7).

A/ Etude clinique :

L'enfant est née le 27.9.1952. C'est la 2ème d'une fratrie de 5. Le 1er et le 3ème sont des garçons. La dernière grossesse était une gemellaire. Il n'y a eu ni avortement ni mort-né, et dans la famille aucun retard mental ni syndrome malformatif. A la naissance la mère était âgée de 30 ans, le père de 33 ans. La grossesse se déroula normalement. Aucune anomalie ne fut notée à l'accouchement. PN = 2 600 gr.

A 14 mois on avait remarqué un retard psycho-moteur : la position assise était acquise avec appui. Une PEG fit discuter une atrophie corticale.

A 16 ans :

L'enfant présentait un Q.I. inférieur à 20. Elle ne parlait pas mais réagissait bien aux encouragements et exécutait les ordres simples. L'examen neurologique était sans grande anomalie. L'électroencéphalogramme était normal.

Le Déficit staturo-pondéral était important : T = 138 cm soit (- 3 DS) et le poids = 28 kgs (- 3 DS) PC = 53,5 cm.

On discutait une asymétrie du visage avec un côté gauche plus petit que le droit. Hypertélorisme. Pas d'anomalie oculaire. Les sourcils étaient très épais quoiqu'irrégulièrement. Les cheveux étaient bas implantés. Le nez était plat et élargi. L'implantation des dents était irrégulière. Le cou était court sans pterygium.

Le thorax était petit, avec un écart intermamelonnaire augmenté, et inhabituellement arrondi. Le S.I. mesurait 70 cm. Les genoux présentaient une hyperlaxité. On notait une clinodactylie des 5ème doigts et un chevauchement des orteils. Discrète scoliose. Anomalie des coudes, (sans autre précision). Les organes génitaux externes étaient de type prépubertaire. Pas de pilosité pubienne mais une pilosité peu fournie au niveau de la vulve.

L'examen pelvien était difficile en raison de l'étroitesse du vagin : l'utérus était petit, les annexes non palpées. Le frottis vaginal montra la prédominance de cellules basales et les examens l'absence de stimulation oestrogénique. Il n'y a pas eu de coelioscopie.

Toute malformation cardiaque fut éliminée.

Les examens biologiques habituels étaient normaux.

B/ L'exploration génétique :

Le caryotype fut étudié sur des cultures de sang et de fibroblastes : 49 chromosomes furent comptés dans les cellules.

On comptait jusqu'à quatre corpuscules chromatiniennes dans les cellules du frottis buccal et l'épithélium vaginal.

Sur 5 000 polynucléaires on trouva seulement quatre poly à un Dst.

Pas d'autre anomalie des dermatoglyphes qu'une arche simple sur les dix doigts.

VI - En 1971 également, deux auteurs japonais rapportent le cas d'une enfant de 20 mois (8).

A/ Observation :

L'enfant est la première d'une patrie de deux. Sa soeur cadette est normale et en bonne santé. Les parents sont âgés respectivement de 29 ans pour la mère et 33 ans pour le père à la naissance ; tous deux sont en bonne santé et ne furent pas exposés aux radiations atomiques de NAGASAKI ; ils ne sont pas consanguins et n'ont pas la notion de maladie héréditaire familiale.

La mère a fait 2 fausses couches spontanées et pendant le premier trimestre de la grossesse elle a présenté une petite hémorragie génitale.

L'enfant est née à terme, pesait 2 400 g. Depuis la naissance elle présente des épisodes d'insuffisance cardiaque et se développe mal. Elle a été capable de s'asseoir à 12 mois, de se tenir debout à 18 mois. Elle ne parlait pas. Décès à domicile, à 28 mois, d'une insuffisance cardiaque, pas d'autopsie. Pas de précision sur la cardiopathie.

A l'âge de 20 mois, on trouvait à l'examen d'admission à l'hôpital de NAGASAKI, un retard staturo pondéral : T = 72 cm (- 3 DS) et Pd = 7,58 kgs (- 3 DS). Une discrète détresse respiratoire avec une cyanose et des oedèmes. On notait également un hypertélorisme, un strabisme interne de l'oeil gauche, un épicanthus plus marqué que normalement. La bouche était normale et il y avait deux incisives sup et inférieures.

B/ L'étude cyto génétique montra :

La présence de cellule à 49 chromosomes dans les cultures de lymphocytes et de moelle osseuse. Les trois chromosomes surnuméraires appartenaient au groupe C. L'étude auto radiographique par la technique de la Thymidine Triteritiée montra l'existence de 4 chromosomes à réplication tardive dans le groupe C.

Dans l'étude du sexe chromatinien, 75 % des cellules étaient à chromatine positive parmi elles, 44 % avaient quatre masses chromatiniennes.

Par ailleurs, sur 200 polynucléaires examinés, 4 % avaient deux drumsticks et 10 % en avaient un. Aucune cellule ne fut trouvée à plus de 2 drumsticks.

L'étude chromosomique des parents et de la soeur cadette est normale.

VII - Des auteurs anglais, rapportent en 1972 le cas d'une petite fille de 35 mois (9).

A/ L'observation clinique est la suivante :

L'enfant est le second de parents âgés respectivement de 33 ans pour le père et la mère. Le poids de naissance = 2 500 gr. Naissance à terme (un siège) avec une petite apnée.

Elle fut d'abord dirigée sur le Centre de génétique Humaine à l'âge de 3 mois à cause d'un retard psycho-moteur et de petites malformations. A cette époque un souffle systolique rude fut noté et attribué à une anomalie septale.

Elle fut revue ensuite à l'âge de 2 ans et 11 mois pour apprécier son développement. Elle mesurait alors 86 cm (- 2 DS), pesait 10 600 gr (- 2 DS) Rapport SS/SI = 1,27 (N = 1,30) ; son PC = 49 cm.

Le Q.I. établi suivant les critères de Stanfor Binet était environ à 60.

Son aspect général avait bien progressé et elle se présentait comme une enfant joyeuse, sociable, capable de prononcer de courtes phrases. Elle ne marchait pas seule mais, le faisait aidée. A l'auscultation cardiaque, le souffle systolique avait notablement diminué et il fut considéré que le C.I.V. allait se fermer spontanément.

Les principales anomalies physique comprenaient :

Un hypertélorisme avec obliquité des fentes palpébrales, un épicanthus, une petite bouche, un palais ogival, une ensellure nasale accentuée.

Une clinodactylie des 5^{ème} doigts, un défaut d'opposition du pouce gauche avec un défaut de flexion de ce pouce. Elle présentait une hypotonie marquée et une hyperlaxité de toutes ses articulations et une déformation en valgus des deux pieds.

Les 2^{ème} et 4^{ème} orteils chevauchaient les 3^{ème}.

L'étude des dermatoglyphes montra un plis distal absent sur le pouce gauche. Des Triradii axiaux en t. Le total des crêtes était de 45.

B/ L'étude cytogénétique porta sur deux prélèvements sanguins effectués à deux reprises, un prélèvement de peau et un prélèvement de tissu de la muqueuse buccale, avec une étude de la Thymidine Triteriée.

Un nombre quasi égal de cellule à 48 et 49 chromosomes fut trouvé.

La majorité des cellules à 48 chromosomes avait 3 chromosomes à replication tardive et la majorité des cellules à 49 chromosomes avait 4 chromosomes à replication tardive avec un certain degré d'asynchronisme.

Un calcul avec extrapolation portant sur les résultats de plusieurs études des corps de BARR des cellules de la muqueuse buccale permit de conclure à une mosaïque 50 : 50 de cellules à 4 X et à 5 X.

VIII - En 1972 également est publiée le premier cas français décrit chez une fillette de 5 ans (10).

L'observation qui en a été faite est la suivante :

A/ Antécédents familiaux :

A la naissance les parents sont âgés respectivement de 27 ans pour le père, 27 ans pour la mère. Celle ci a fait un avortement spontané au 2ème mois de sa première grossesse en 1963. Il n'existe pas de consanguinité entre les parents. On ne note aucune notion d'irradiation. Pendant la gestation la mère a reçu un traitement d'oestrogènes et de progestérone.

B/ Antécédents personnels :

L'enfant est née le 9.2.1967 au 8ème mois de la grossesse. Le cri immédiat a été suivi d'une apnée de 2 minutes. PN = 2000 gr. Le développement psycho-moteur a été lent : elle tient sa tête à 4 mois, sourit à 12 mois, marche à 31 mois. La croissance staturo-pondérale s'est effectuée dans les limites de la normale. L'enfance est marquée par des rhinopharyngites fréquentes et une deshydratation à l'âge de un an.

C/ Examen clinique :

Il est réalisé à l'âge de 4 ans et 6 mois ; l'enfant ayant été hospitalisée pour retard mental.

Elle mesure 101 cm (N) et pèse 15,300 Kg (N), le PC = 47 cm (- 2 DS).

Le visage est rond, les cheveux sont rares, cassants, implantés bas et de couleur chatain.

Il existe un hypertélorisme et un épicanthus discrêt. Les fentes palpébrales sont obliques en haut et en dehors. Les yeux sont bleus avec anisocorie. Les cils de la paupière inférieure sont rares. Les sourcils, horizontaux, sont fournis surtout dans les 2/3 externes. L'ensellure nasale est très accentuée. L'extrémité du nez est arrondie et surplombe légèrement la sous cloison nasale. Les piliers du phyltrum sont nettement individualisés. L'arc de Cupidon est bien dessiné. La bouche est horizontale, la lèvre supérieure hypertrophiée. Le palais est ogival. Les incisives latérales inférieures et supérieures sont mal implantées. Les oreilles sont grandes, de position normale, avec une hypertrophie de l'anthelix et de l'antitragus. Le menton est petit et en retrait.

Le cou est court sans pterygium.

L'écart intermamellaire est augmenté (11 mm) ; les membres supérieurs sont de taille normale. La région deltoïdienne présente un profil anormal.

Le cubitus valgus est très prononcé et il existe une synostose radio-cubitale bilatérale. L'hyperlaxité articulaire est importante au deux mains. On constate une

clinodactylie des 5ème doigts. Les ongles sont normaux.
 Les membres inférieurs sont de taille normale. La racine des membres est discrètement atrophiée. Il n'existe ni luxation des hanches, ni pieds bot. Un naevus est visible sur le coup de pied droit. La démarche est mal assurée avec écartement des jambes.
 Les organes génitaux externes sont normaux. La répartition des graisses est normale. Un souffle systolique sans irradiation et de faible intensité est entendu au 2ème E.I.C.G.
 Le développement psycho-moteur correspond à celui d'un enfant de deux ans. L'enfant est docile et calme.

D/ Examens complémentaires.

Au F.O. la papille droite est pâle, il existe quelques éléments exsudatifs.
 La radiographie du crâne, de la colonne cervicale, du bassin et des membres inférieurs ne montrent aucune anomalie. On constate un spina bifida de SI et une synostose radio cubitale. Il n'y a pas d'anomalie de l'âge osseux.
 L'EEG est normal.
 Les examens biologiques de routine sont normaux.

E/ Etude cytogénétique.

L'examen chromosomique a été réalisé à partir d'une culture de leucocytes sanguins.
 Pour la proposante : 40 mitoses ont été examinées. Les cellules possèdent 49 chromosomes, dont 5 X. La technique de chauffage ménagée confirme ce diagnostic.
 L'examen du frottis buccal a montré la présence de 4 corps de BARR dans 3 % des noyaux.
 La formule d'Arneth est légèrement déviée à droite. Le pourcentage des Drumsticks visibles dans les noyaux des polynucléaires est de 2 %.
 Aucune cellule n'a été trouvée porteuse de plus de 1 Dst.
 Le caryotype des parents est normal.

F/ Etude autoradiographique.

Faite à la Thymidine tritiée : un total de 58 mitoses a été étudié, dont 53 avaient 4 X à replication tardive. Trois autres mitoses avaient 48 chromosomes avec 3 X "chauds", 2 avaient 46 chromosomes et 2 X "chauds".

G/ Etude dermatoglyphique.

Il existe 8 Tourbillons sur les Dix doigts.
 Les crêtes digitales ont un total de 40. Les Triradii axiaux sont en t.
 L'indice de transversalité est de 18 des deux côtés.

H/ Les groupes sanguins.

Il n'existe pas d'anomalie de transmission. L'enfant est A1 Rhésus +.

IX - En 1973, le deuxième cas français est rapporté chez une fille de 13 ans (11).

A/ L'observation rapportée est la suivante :

A. J..., est née le 31.8.1960, à terme, de parents normaux âgés de 30 ans tous les deux, non consanguins. Le père a été traité pour asthme et eczéma la mère pour une pleurésie.

Les seuls antécédents familiaux connus consistent en une surdi-mutité congénitale chez une grand-mère maternelle et quelques cas de surdité familiale.

Le poids de naissance est de 2 850 gr. Accouchement normal et on ne relève aucun incident périnatal. Le développement staturo-pondéral a été normal : à 9 ans 1/2 l'enfant pesait 32,45 kg, mesurait 141 cm. Sa taille est de 161 cm à 12 ans (+ 1 DS). Une pilosité pubienne est apparue à 12 ans 1/2. Le développement psycho-moteur a été lent, l'enfant a marché à 2 ans 1/2. A dit 2 mots à 15 mois, reconnu les lettres à 7 ans. Le Q.I. à 6 ans estimé au test de Binet-Simon est de 75. A 13 ans l'enfant suit une classe de perfectionnement, lit à peu près correctement et fait des opérations simples.

A l'examen on note de nombreuses dysmorphies : hypertélorisme, épicanthus, obliquité des fentes palpébrales en haut et en dehors, racine du nez large, lèvres épaisses, dystrophie dentaire et absence de deux incisives latérales supérieures et de la prémolaire définitive. Implantation normale des oreilles mais replis de l'anthélix qui est dédoublé à droite.

L'aspect du tronc est très particulier avec des épaules étroites tombantes et un bassin large. Organes génitaux externes normaux. Attitude déhanchée, genu valgum bilatéral et pieds varus équin avec sole plantaire effondrée. Aux membres supérieurs, synostose radio-cubitale expliquant la déformation des coudes, campto dactylie des 5ème doigts.

Les examens radiologiques ont montré la synostose radio-cubitale bilatérale, l'antéversion du col fémoral, la gracilité des côtes un peu horizontalisées. Une lithiase urinaire est découverte en 1967, sans explication biologique trouvée.

Dermatoglyphes

- Plis palmaires normaux

main droite	:	triradius axial T	13 ;	a4, b5, c7, d11, pelote en 9
main gauche	:	triradius axial T	13 ;	a5, b7, c9, d13, pelote en 9
		cible en 11		

- pulpes digitales

	I	II	III	IV	V
main droite	T	Bc	Bc	Bc	Bc
main gauche	Bc	Bc	Bc	Bc	Bc

Nombre total de crêtes : 102.

B/ Etude cytogénétique.

Chromatine buccale : l'examen de 500 cellules de la muqueuse buccale a montré la présence de cellules à quatre corps de BARR (14/500).

Chromosomes : l'examen des chromosomes après culture du sang selon la microméthode habituelle a montré un caryotype homogène à 49 chromosomes, les cellules à 47 et 48 chromosomes ayant subi des pertes dûes au hasard.

L'emploi de la technique des bandes G a confirmé que les chromosomes surnuméraires étaient des X.

X - Tout récemment (Décembre 1975) des auteurs Italiens rapportent un nouveau cas de constitution 49,XXXXX, chez une enfant de 14 mois (12).

A/ Antécédents :

Le père et la mère non consanguins sont en bonne santé, âgés respectivement de 28 et 26 ans.

L'enfant est née le 10.6.1972, au terme d'une grossesse qui s'est déroulée normalement, sans traitement médicamenteux ni irradiation. L'accouchement a été eutocique. L'enfant pesait 2 300 gr et mesurait 49 cm.

Elle est hospitalisée en raison d'un retard staturo-pondéral et un aspect apathique.

B/ Examen clinique à 8 mois 15 jours :

- Pd = 6 400 gr (- 2 D), T = 63,5 cm (- 2 DS) PC = 38,5.
- Aucune malformation ou dysmorphie évidente cependant il existait une petite microcéphalie. Un hypertélorisme discret et une obliquité en haut et en dehors des fentes palpébrales.
- Pas d'anomalie des oreilles quant à leur forme et leur implantations.
- Le cou était court, pas d'anomalie des membres, ni des mains, ni des pieds.
- Les radiographies du squelette ne montraient pas d'anomalie particulière
- Radiographie du thorax normale.
- Les organes génitaux externes sont d'aspect normal.
- L'enfant se maintient en position assise, et debout tenue. Elle ne prononce aucune syllabe et réagit avec retard aux stimulations.

L'enfant a été revue à l'âge de 14 mois et 10 jours :

- Pd = 7 400 gr (- 2,5 DS), T = 70,5 (- 2 DS). Prononce 3 syllabes.
- Se tient debout. Le retard psycho-moteur diminue nettement.
- Electroencéphalogramme sub normal.
- Les examens biologiques de routine sont normaux.

C/ Caryotype.

Toutes les cellules étudiées sur une culture de lymphocytes du sang avaient 49 chromosomes. Les 3 chromosomes surnuméraires appartiennent au groupe C.

D/ La chromatine sexuelle.

L'étude du frottis buccal donna :

O, corps de BARR	: 46,2 % des cellules
Un corps de BARR	: 28,74% des cellules
Deux corps de BARR	: 20,12% des cellules
Trois corps de BARR	: 4,20% des cellules
Quatre corps de BARR	: 0,74% des cellules.

E/ Dermatoglyphes.

Total des crêtes = 100

Triradii axiaux en t'

Une figure en arche en IV à gauche.

XI - Le cas décrit en 1967 par PAULSEN et GORDON ne sera que cité (13).

Il s'agissait d'une fille de 17 ans chez qui une étude cytogénétique fut entreprise à l'occasion de troubles des règles. (Les auteurs parlent de ménopause prématurée). L'intelligence du sujet était moyenne. Pas d'anomalie staturo-pondérale. On trouva chez elle une mosaïque 45,X / 46,XX / 47,XXX et une cellule à 49 chromosomes dont 5 présumés X.

Il en est de même de l'observation rapportée par IZAKOVIC et LUKACOVA en 1972 qui concerne également une mosaïque complexe où la population cellulaire 49,XXXXX apparaît comme très minime (14).

ETUDE CLINIQUE ANALYTIQUE DE LA CONSTITUTION 49,XXXXX

Nous disposons donc de onze cas. Pour la plupart d'entre eux il s'agit d'Enfants en bas âge.

I - REMARQUES SUR LES CIRCONSTANCES DANS LESQUELLES SONT SURVENUES LES ANOMALIES.

a) L'âge des parents : l'âge moyen pour la mère est de 28 ans et 9 mois, 31 et 6 mois pour le père. Le rôle du "vieillissement" des cellules germinales paraît donc difficilement incriminable.

b) Tous les enfants (frère ou soeur) nés après les porteurs de l'aberration en sont indemnes (5 familles et 7 enfants nés après la survenue de l'anomalie).

c) Certainement pas d'hyperploidie pour l'X dans le caryotype des parents. Dans 4 cas le caryotype des parents a été étudié et trouvé normal (Le caryotype du père de la proposante peut être considéré comme normal). Dans 3 autres cas, il s'agit d'enfant qui ont plusieurs frères ou soeurs ce qui en pratique exclue une hyperploidie de l'X chez les parents (qui auraient alors toutes les chances d'être stériles).

d) Absence d'exposition suspecte à des radiations ionisantes chez les parents et la responsabilité d'un traitement médicamenteux peut être écartée.

e) Le cas particulier de la proposante et ses liens éventuels avec une infection par le cyto-mégalo virus chez la mère sera vu dans un chapitre ultérieur.

II - LA PERIODE NEONATALE.

a) Dans la plupart des cas, la grossesse a été menée à terme sans incident particulier. Il y a cependant 3 accouchements prématurés et un terme dépassé.

b) La dysmaturité est par contre constante : aucun des enfants n'a un poids de naissance égal ou supérieur à 3 000 g. et le poids moyen est à un chiffre franchement pathologique soit 2 400 g.

c) On remarquera ici que, sauf dans le cas de la proposante, l'aberration chromosomique n'est jamais évoqué en période néonatale.

III - LE PHENOTYPE.

a) Le retard psychomoteur ou la déficience intellectuelle.

Cette anomalie est constante, elle se remarque tôt et son intensité se démasque progressivement. Il est important de noter que 2 des 3 grands enfants de la série, sont des débiles profonds.

b) Le retard staturo pondéral :

On a déjà signalé le faible poids de naissance. Par la suite le déficit staturo pondéral persiste quasi constamment. Là aussi se sont les deux plus grands enfants (16 et 13 ans) qui présentent le déficit le plus important (- 3,5 à - 4 DS). Par contre deux enfants ne sont pas déficitaires sur ce plan.

c) Le syndrome dysmorphique facial et la brièveté du cou.

On observe en effet, avec une fréquence tout à fait significative :

- l'hypertélorisme : noté formellement chez 9 des 11 enfants.
- l'obliquité en haut et en dehors des fentes palpébrales : notée 8 fois sur 11.
- l'Epicanthus : noté 6 fois sur 11.
- Ensellure nasale augmentée : notée également 6 fois.
- La brièveté du cou : est retrouvé 7 fois sur 11.

d) Les malformations cardiaques :

La fréquence est ici très anormalement élevée puisque au moins 6 enfants sur 11 en sont atteints (quant aux 5 apparemment indemnes on peut remarquer que l'un deux a une anomalie d'auscultation cardiaque, et que trois autres ont été examinés tardivement (12, 13 et 16 ans) et la question d'une malformation minime spontanément corrigée peut a priori être soulevée), ont été notés :

- canal artériel : 3 fois.
- communication interventriculaire : 2 fois.
- Insuffisance cardiaque mortelle (sans autre précision) : 1 fois.

e) Quant au reste du syndrome malformatif il s'agit essentiellement et exclusivement d'anomalies ostéo-articulaires avec :

- au niveau du membre supérieur :

- . main - Clinodactylie : notée 6/11 avec 5/11 clinodactylie du 5ème doigt.
- maines petites : notées 2 fois.
- . coude (atteint 6/11 avec) :
 - déformation du coude (3 fois)
 - malformation radiocubitale (3 fois)
 - élargissement de l'extrémité proximale du cubitus (1 fois)
 - large articulation radio cubitale (1 fois).

- au niveau du membre inférieur :

- . pieds atteint 7/11 avec :
 - Syndactylie (1 fois)
 - chevauchement des orteils (4 fois)
 - pieds bots, (5 fois)
 - pieds plats (2 fois).
- . genou
 - genu valgum ou genou hyperlaxe (5 fois)
- . hanche
 - anomalie notée 4 fois dont une luxation bilatérale.

f) Sur le plan génital :

- Les organes génitaux externes sont toujours normaux (et féminin).
- L'enfant âgée de 16 ans, présente une pilosité vulvaire mais n'est pas réglée.

g) Enfin l'étude des dermatoglyphes n'apporte aucun élément précis.

IV - EN CONCLUSION.

Aucune des anomalies notées n'est évidemment pathognomonique et toutes peuvent se rencontrer dans d'autres aberrations chromosomiques ; par contre la fréquence de certaines et la fréquence de certaines associations semblent bien devoir être remarquées, notamment lorsqu'on compare ces résultats avec ceux observés chez les autres cas d'hyperplodies X chez la femme. On retiendra tout particulièrement:

- le retard ou déficit staturo pondéral et intellectuel.

- Le faux air de trisomie 21.
- La brièveté du cou.
- La malformation cardiaque.

- Tout un ensemble de petite malformation ostéo articulaire au niveau des membres.

V - TABLEAUX RECAPITULATIFS.

- Le Tableau I
- Le Tableau II
- Le Tableau III
- Le Tableau IV.

	Obs. I	Obs. II	Obs. III	Obs. IV	Obs. V	Obs. VI	Obs. VII	Obs. VIII	Obs. IX	Obs. X	Proposante
	16mois	29mois	13ans	20mois	16ans	20mois	35mois	4,5ans	12ans	14,5mois	27 mois
Age de l'enfant	22	42	36	22	30	29	33	23	30	28	21
Age de la Mère	26	48	43	25	33	33	33	27	30	26	24
Age du Père	4/5	7/8	1/2	1/1	2/5	1/2	2/2	1/1	1/1	-	2/2
Rang dans la Fratrie	1715	2900	2500	-	2600	2400	2500	2000	2850	2300	2250
Poids de Naissance											

Tableau récapitulatif n° I

	Obs. I	Obs. II	Obs. III	Obs. IV	Obs. V	Obs. VI	Obs. VII	Obs. VIII	Obs. IX	Obs. X	Proposante
Age de l'enfant	16mois	29mois	13ans	20mois	16ans	20mois	35mois	4,5ans	12ans	14,5mois	27 mois
Poids Kg	5,9	12,6	26,5	-	28	7,58	10,6	15,3	N	7,4	10,04
Déviatiobn du Poids	+ 4	0	- 3	-	- 3,5	- 3	- 2	0	0	- 2,5	- 1,5
Taille	70	82,6	126	-	138	72	86	101	161	70,5	79,5
Déviatiobn de la taille	- 4	- 2	- 4	-	- 3,5	- 3	- 2	0	+ 1	- 2	- 2
Age mental	8mois	12mois	QI<25	10mois	QI<20	12mois	QI=60	2ans	QI=75	8mois	12mois
Retard mental	+	+	++	+	++	+	+	+	+	+	+
Retard staturo pondéral	+	+	++	-	++	+	+	0	0	+	+
Malformation cardiaque	+	+	-	+	-	+	+	?	-	-	+
Aspect normal des O.G.E.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tableau récapitulatif n° II

	Obs. I	Obs. II	Obs. III	Obs. IV	Obs. V	Obs. VI	Obs. VII	Obs. VIII	Obs. IX	Obs. X	Proposante
Aspect arrondi du visage	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	+
Hypertélorisme	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Obliquité des fentes palpébrales	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+
Epicanthus	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	0
Ensellure nasale augmentée	-	-	+	-	+	-	+	+	+	-	+
Anomalie des Oreilles et implantation basse	0	+	+	-	0	-	0	0	0	-	0
Cou court	-	+	+	+	+	-	-	+	0	+	+

Tableau récapitulatif n° III

	Obs. I	Obs. II	Obs. III	Obs. IV	Obs. V	Obs. VI	Obs. VII	Obs. VIII	Obs. IX	Obs. X	Proposante
Clinodactylie des 5° doigts	+	+	-	-	+	-	+	+	-	-	+
Anomalie du coude et/ou synostose radio-cubitale	-	-	+	+	+	-	0	+	+	-	+
Anomalie des Hanches	-	+	+	-	0	-	0	0	+	-	+
Anomalie des genoux	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+
Déformation des pieds	+	+	+	-	-	+	+	-	+	-	+
Hyperlaxité articulaire	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	+

Tableau récapitulatif n° IV

- ETUDE GENERALE DE L'ASPECT DU SURDOSAGE EN "X" CHEZ LA FEMME.

- NOTION QUE L'ON PEUT EN TIRER QUANT AU PRONOSTIC CHEZ LA PRO-
POSANTE.

Entre la constitution chromosomique d'une femme normale 46,XX et celle de la proposante, deux constitutions pathologiques peuvent être observées : 47,XXX (femme Triplo X) et 48,XXXX ainsi que les mosaïques (A notre connaissance, le surdosage avec 4 X n'existe pas).

I - LES FEMMES TRIPLO X :

Nous utiliserons l'étude, publiée en 1970 par BARR, SERGOVITCH, CARR, et SHAVER, faite à partir de 12 cas personnels et une revue de la littérature (15).

155 cas ont été retenus, pour lesquels des renseignements cliniques suffisants peuvent être obtenus : 119 cas avec caryotype homogène, 22 mosaïques XX/XXX et 14 cas pour lesquels seule l'étude de la chromatine sexuelle a été faite. Les raisons de l'examen chromosomique sont variables, selon les cas, et un biais important est introduit par le mode de recrutement des malades. Il peut s'agir en effet d'une découverte faite à l'occasion d'étude systématique de la chromatine sexuelle dans diverses populations : nouveaux-nés (14 cas), débiles mentales (62 cas), malades mentales (39 cas), épileptiques (2 cas), malades venues consulter à l'Hôpital pour une raison quelconque (39), enfant atteinte de cardiopathie congénitale (1 cas), mais aussi de découverte faite à l'occasion d'un examen familial (6 cas), d'un frottis cervical de routine (2 cas) ou motivé par une anomalie clinique (24 cas).

a) A l'examen, 84 sujets sur 135 n'avaient aucune anomalie physique, 37 des anomalies variées pouvant être graves par leur association (anomalies squelettiques, cyphose, scoliose, palais ogival etc...), 14 enfin des anomalies multiples et sévères mais dont la diversité est telle qu'il n'est pas possible de dégager un syndrome clinique commun aux divers cas. Il en est de même pour les 17 cas de mosaïque que l'on ne peut distinguer cliniquement. En définitive, 62 % des femmes triplo X n'ont pas d'anomalie physique décelée.

b) Les troubles des règles ne sont observés que dans une minorité de cas (28 sur 101) et correspondent à des dysplasies ovariennes sévères avec follicules anormaux ou même absents (12). Il faut souligner qu'aucun trouble génital n'est signalé dans 73 cas.

Les grossesses sont possibles et l'on relève 67 naissances vivantes (31 garçons et 19 filles), 2 fausses couches et 2 avortement provoqués. Sur 29 enfants nés de mère Triplo X et dont les chromosomes ont été examinés 24 avaient un caryotype normal et 5 anomalies ont été constatées. Un syndrome de Kline-Felter né d'une mère Triplo X et 2 autres de mères mosaïques XX/XXX. Deux mosaïques XX/XXY et XY/XXY nées de mère mosaïque XX/XXX. Le faible pourcentage d'anomalies constatées et la prédominance apparente du nombre de mères mosaïques sur les mères Triplo X homogènes, sont inexplicables.

c) Le quotient intellectuel moyen des Triplo X est difficile à apprécier à cause du mode recrutement des cas. Il est de 54 environ, mais la proportion importante des cas recensés lors d'enquêtes faites chez les débilés mentales fausse ce résultat. Il est sur que l'intelligence peut être tout à fait normale chez les Triplo X.

d) La fréquence de l'anomalie varie selon les populations étudiées. Si l'on rassemble les différentes enquêtes faites chez les nouveaux-nés, la fréquence à la naissance peut être estimée à 0,56 pour 1000, mais si on prend des groupes d'âges plus variés, la fréquence moyenne serait 0,81 pour 1000. La fréquence est de 4,80/1000 chez les débilés mentaux et 2,70 chez les malades mentales. Il est donc possible que la constitution Triplo X prédispose aux affections d'ordre psychiatrique.

e) L'origine de l'X supplémentaire n'a pu être déterminée avec certitude que de façon exceptionnelle. On doit s'attendre cependant à ce que le chromosome X en excès soit plus souvent d'origine maternelle que paternelle. L'âge moyen des mères des Triplo X est de 31,8 ans.

II - LA CONSTITUTION 48,XXXX.

C'est une affection très rare, presque autant que la pentasomie X puisqu'en 1973, 19 cas sont publiés (17).

Une étude comparative, portant sur 13 des quinze premiers cas connus, et résumée sur les tableaux permet les conclusions suivantes (16) :

A/ L'atteinte mentale est le seul signe constant. Elle est d'intensité variable mais le plus souvent modérée (presque tous les sujets ont un Q.I. supérieur à 50) parfois discrète. A cette débilité générale s'associent : timidité, manque d'initiation, lenteur d'idéation.

B/ Le déficit staturo-pondéral pathologique n'existe pas. Au contraire 5 individus sur 13 sont au dessus de la moyenne.

C/ Il est impossible d'individualiser un syndrome dysmorphique. 4 sujets ont un 'faux air de Trisomie 21". Toutes les anomalies notées sont discrètes et très peu nombreuses ou absentes pour un individu. D'ailleurs le diagnostic est porté souvent assez tard, parfois chez des adultes.

- Il n'a pas été noté de malformation cardiaque.

- Les organes génitaux externes sont normaux. Les sujets en âge d'être réglées le sont. La fertilité est probablement très réduite si on en juge d'après l'analyse faite à ce sujet par des auteurs de Nouvelle Zélande. Cependant ceux ci signalent le cas publié par BERGEMANN (1962) d'une femme 48/XXXX qui mit au monde à l'âge de 27 ans une fille normale et 6 ans plus tard une Trisomie 21.

D/ L'analyse des dermatoglyphes n'apporte aucun élément.

- Les circonstances ne jouent pas : âge des parents (moyenne 29,5 pour la mère, 33,2 pour le père) et rang dans la fratrie.

E/ Le mécanisme responsable de la survenue de l'anomalie 48,XXXX, ne peut être qu'hypothétique : quatre possibilités sont discutées :

1) Absence de disjonction des X maternels lors de la division réductionnelle, suivie d'une nouvelle non disjonction lors de la division équationnelle portant sur l'un des chromosomes X. Le spermatozoïde fécondant apporterait le 4ème X.

2) Erreur de mitose dans la première division entraînant une non disjonction des 2 X et l'expulsion d'une cellule sans chromosome sexuel.

3) Oeuf à 3 chromosomes (X) (fécondation d'un ovule à 2 X) avec une non disjonction de l'un des 3 X lors de la première mitose.

4) Non disjonction chez la mère à la mitose réductionnelle et la mitose équationnelle donnant un ovule à 4 X, fécondé par un spermatozoïde sans chromosome sexuel par non disjonction chez le père.

F/ Tableau récapitulatif : 1° partie
2° partie.

	AGE (ans)	AGE DES PARENTS P M	TAILLE /DS	POIDS /DS	Q.I.	OBSERVATIONS CLINIQUES
ANDERSON 1968	13	-	N	N	50	Doigts courts - élargissement radiologique de l'extrémité du radius et du cubitus
CARR 1961	12	19	159 /+2	51 /+2	30	Strabisme - OGE normaux Faible pilosité. Régulée
CARR 1961	30	39	163 /+0,5	48 /0	50	Pilosité faible - OGE normaux - Régulée
DAVIES 1963	5	-	-	-	40	R.A.S.
DIGAGNO 1968	3	31	103,5 /+3	16 /+2	80	Hypertélorisme - Epicanthus - OGE normaux
DUNCAN 1970	10	60	N	N	59	Prognathisme du maxillaire inférieur - Clinodactylie des 5ème doigts
DE GROUCHY 1968	6	27	125 /+3	25 /+3	50	Faux air de Trisomie 21

Tableau récapitulatif (lère partie) : Observation cliniques de la constitution chromosomique 48,XXXX

	AGE (ans)	AGE DES PARENTS P M	TAILLE /DS	POIDS /DS	Q.I.	OBSERVATIONS CLINIQUES
HANICKA 1969	6	- -	-	-	-	Tridoschisis - Ptery- gium Col Clinodactylie des 5ème doigts.
KONISHI 1968	29	- -	-	-	51	Cataracte - Myopie - OGE normaux - Hypo oligo ménorrhée
LEJEUNE 1968	13	38 31	155 /0	58 /0	64	Faux air de Trisomie 21 Région deltoïdienne étroi- te, Genu valgum bilatéral Réglée. OGE normaux.
TELFER 1970	28	30 23	161 /0	69 /+2	75	Cou court - Myopie - Sy- nostose radio cubitale OGE normaux. Réglée
TELFER 1970	3,5	25 28	100 /+1	15 /0	74	Microcéphale - Accole- ment du lobule des oreilles.
LARGET-PIET 1970	5	30 28	103 /-0,5	15 /-1	61	

Tableau récapitulatif (2ème partie) : Observations cliniques de la constitution
chromosomique 48,XXXX

III - EN METTANT EN PARALLELE TOUTES CES DONNES, ON PEUT FAIRE REMARQUER LES FAITS SUIVANTS :

A/ Fréquence :

- Probablement plusieurs centaines de Triplo X
- Probablement quelques dizaines de constitution 48,XXXX.
- Actuellement une dizaine de constitution 49,XXXXX.

B/ Phénotype :

Triplo X :

. 62 % des femmes Triplo X n'ont aucune anomalie physique décelée (quant aux autres, il est impossible chez elles, d'individualiser un syndrome dysmorphique commun).

. Dans 70 % des cas l'appareil génital est normal et fonctionne. La fertilité, bien que diminuée, persiste (67 enfants nés de mère Triplo X dans l'étude faite portant sur une centaine de cas).

. Le déficit intellectuel est inconstant. S'il peut être profond, le Q.I. moyen est probablement de l'ordre de 70. Nombre de sujets ont une intelligence normale.

48,XXXX :

. 10 % environ peuvent être considérées indemnes d'anomalie physique. Les autres présentant une à deux anomalies toujours discrètes et qui sont variées. Il n'y a pas d'atteinte de la stature.

. L'appareil génital est normal à l'examen clinique. Les troubles de son fonctionnement sont fréquents. La fertilité est probablement très réduite mais non nulle (2 enfants nés d'une mère 48,XXXXX).

. Le déficit intellectuel est constant mais non majeur. Le Q.I. est supérieur à 50 statistiquement.

49,XXXXX :

Il faut remarquer que l'étude ne peut porter que sur des sujets en bas âge.

. Tous sont physiquement anormaux. Il est possible d'individualiser une triade dysmorphique commune.

. Les malformations cardiaques y apparaissent avec une très grande fréquence.

. Tous présentent un retard psycho-moteur. Les deux sujets âgés de plus de 10 ans ont un Q.I. inférieur à 25.

C/ En extrapolant de ces données :

Il semble que l'on puisse spéculer sur l'avenir des enfants "Penta X" et dire au médecin qui actuellement doit faire un pronostic chez la plupart d'entre eux que :

. Tous seront déficients mentaux et la plupart profondément.

. L'avenir sur le plan génital paraît bien compromise. Ils n'ont aucune chance d'être fertiles.

. Ils seront certainement des adultes de taille réduite. La longévité ne peut actuellement être évaluée.

MECANISME ET CAUSES POSSIBLES DE L'APPARITION D'UNE

CONSTITUTION 49,XXXXX

I - LE MECANISME.

Habituellement admis est l'apparition d'une aberration chromosomique chez la mère au niveau de ses gamètes. Il s'agit d'une aberration dite secondaire.

L'hypothèse la plus satisfaisante, évoquée par les différents auteurs, est la non disjonction des X au cours de la gamétogénèse qui, après les deux divisions fait apparaître un ovule à 4 X. Le spermatozoïde fécondant apportant le 5ème.

II - UNE ABERRATION CHROMOSOMIQUE SECONDAIRE.

N'est pas constituée au moment de la fécondation ni probablement au tout début de l'embryogénèse. Elle intéresse généralement qu'une partie de la population cellulaire où elle est variable et dépourvue de spécificité. Elle peut être structurale, numérique, ou les deux à la fois.

III - LES CAUSES GENERALES, CONNUES, D'UNE ABERRATION CHROMOSOMIQUE SECONDAIRE.

A/ Aberrations chromosomiques dans les tumeurs.

B/ Aberrations chromosomiques favorisées par une maladie génique (Anémie de FANCONI - Syndrome de BLOOM ; Ataxie - téléangectasie) qui s'accompagnent d'une fragilité chromosomique.

C/ Surtout les causes exogènes qui peuvent aussi être mutagènes, oncogènes, tératogènes et qui peuvent réunir même toutes ces qualités.

Il s'agit :

- Des facteurs physiques : les radiations ionisantes.

- . Elles entraînent des anomalies essentiellement structurales.
 - . Leur effet sur la fréquence des aberrations constitutionnelles est controversé.
- La preuve d'une augmentation des processus de non disjonction n'a pas réellement été faite chez l'homme.

- Des facteurs chimiques :

- . La liste des drogues incriminées ne cesse de s'accroître. Habituellement il s'agit d'anomalies structurales. L'action mitostatique de certaines drogues est à la base de la chimiothérapie des cancers.

- Des facteurs biologiques : Il s'agit des virus

- . Il s'agit là d'un point qui (étant donné les antécédents familiaux de notre proposante) doit être vu plus en détail.

IV - ALTERATIONS CHROMOSOMIQUES DUES A DES VIRUS (18).

A/ Il existe au moins, trois types d'altérations visibles au microscope, qui sont produites par les virus au niveau des chromosomes : Deux font partie de la catégorie générale de la rupture chromosomique, la troisième à trait à leur nombre.

. Le premier type d'altération qui fut associée à une affection virale est la rupture d'un chromosome unique : déjà connue in vitro, la description clinique en est faite par NICHOLS qui constate en 1962 l'existence de rupture chromosomique isolée au niveau de leucocytes de malades atteints de la rougeole.

. Le deuxième type de rupture est qualifié de pulvérisation chromosomique. Ce phénomène s'observe habituellement in vitro dans des cellules à noyaux multiples produits par la fusion cellulaire induite par des virus. Ce phénomène a été observé une fois in vivo après une vaccination contre la fièvre jaune.

. Le troisième type d'anomalie d'origine virale touche au nombre des chromosomes : la disparition du nucléole au cours de la mitose et sa réapparition dans le noyau à la télophase, forme un concept largement adopté en cytogénétique. Parfois des nucléoles persistent spontanément dans les cellules mitotiques en culture : le nombre de nucléoles persistants peut être augmenté par une infection virale. L'importance de la persistance d'un nucléole provient du fait qu'il maintient les deux chromatines accolées créant des entraves de séparation à l'anaphase qui peuvent conduire à un défaut de disjonction : on obtient alors une monosomie avec une trisomie des cellules sœurs.

B/ Aucun élément formel ne semble acquis en clinique humaine quant à l'étiologie virale de certaines aberrations de nombre de chromosomes.

Expérimentalement, les aneuploidies obtenues paraissent surtout être le fait de virus oncogènes animaux.

On rappellera cependant et par exemple les publications concernant le syndrome de DOWN et l'hépatite virale, ou le rôle du virus dans la non disjonction de la 21ème paire est envisagé (19) - (20).

C/ Quant au virus cytomégalique (dont le rôle prête à discussion dans le cas de la proposante), si son action cytopathogène est bien connue (maladie des inclusions cytomégaliqes chez le nouveau-né) et son action tératogène également (on signale entre autre, et outre les atteintes isolées du S.N.C., les anomalies suivantes : microcéphalie) microphtalmie - hydroencéphalie - les anomalies du premier arc : micrognathie, palais ogival, fente palatine ; omphalocèles, hernies inguinales, pieds bots, diastasis des droits, malformation cardiaque), l'hypothèse de son rôle dans le déterminisme d'aberrations chromosomiques par atteinte du matériel génétique des cellules germinales, peut être à priori soulevée.

1°) Caractères particuliers concernant la biologie du virus cytomégalique (21).

- Herpès virus cytomegalia (DNA) fait partie du groupe qui comprend le virus de l'Herpès, varicelle et zona et le virus de EPSTEIN BARR. Le caractère le plus remarquable de ces virus est de pouvoir persister à l'état latent à l'intérieur des cellules de l'organisme infecté. Quant à l'effet cyto pathogène il a une traduction bien connue en microscopie : - cellules devenant de grandes taille, présentant deux types d'inclusions : une volumineuse inclusion intra-nucléaire (matrice chromatinienne + particules virales) et de nombreuses inclusions cytoplasmiques (nucléoides viraux).

- Donc persistance dans l'organisme sous forme d'un parasite intracellulaire strict. Chez l'enfant le virus peut être retrouvé jusqu'à 8 ans après une infection congénitale. Il a été démontré que le virus cytomégalique est transféré de cellule mère en cellules filles au cours de la division cellulaire sans nécessité de stade de virémie.

2°) L'infection par le cyto mégalo virus : on se contentera de signaler (21) :

- Chez la femme enceinte normale le virus peut être isolé dans environ 3 à 4 % des cas.

- 1 % des nouveaux-nés présente une élimination urinaire de virus.

- 17 % des nouveaux-nés viruriques présentent ou présenteront une atteinte du S.N.S. (ce qui fait constater qu'en France par exemple le nombre de retardés mentaux dûs au C.M.V. est de la même grandeur que le nombre de mongoliens).

- La fréquence de la maladie évolutive des ICM chez le nouveau-né est de 1/3 300.

- Fréquence des avortements en cas de grossesse débutée immédiatement après la naissance d'un enfant présentant une maladie néonatale des inclusions cytomégaliqes.

B/ Hypothèse.

En dehors du hasard, le lien entre ces deux observations pourrait être une altération du naturel génétique des gonocytes de la mère par le virus, altération qui pourrait s'exprimer par une non disjonction chromosomique et/ou par un syndrome malformatif articulaire (22).

En fait, il paraît bien difficile de conclure, mais il semble qu'une telle remarque devait être faite.

V - AU TERME DE CES QUELQUES DONNEES, ON PEUT REVENIR SUR LE CAS DE LA PROPOSANTE QUI PRETE EN EFFET A DISCUSSION :

A/ Les éléments de la discussion sont les suivants :

1°) Les données rappelées ci-dessus.

2°) L'observation familiale.

1) La soeur aînée de la proposante née 22 mois avant celle-ci présentait une maladie des inclusions cytomégaliqes évolutive grave (porencéphalie, ophtalmie, volumineuse calcification intra crânienne périventriculaire, purpura thrombopénique, hépatomégalie et splénomégalie, hyper albuminorachie) dont elle décède au 4ème jour de la vie. Les examens anatomopathologiques confirmant le diagnostic. Elle présentait par ailleurs un syndrome malformatif dont les composantes ne sont pas signalées dans la littérature comme pouvant résulter de l'action tératogène du virus cytomégaliqes ; il s'agit : d'un cou court, luxation bilatérale de hanches, hyperlaxité du genou gauche avec luxation, pieds bots bilatéral, angiomes.

Le virus cytomégaliqes fut isolé au 5ème jour dans les urines de l'enfant. Les A.C. titraient 1/128. Le caryotype de l'enfant était 46,XX (16 q+); on retrouvait le chromosome 16 marqueur fu père.

2) Le virus cytomégaliqes isolé dans les urines de la mère y fut retrouvé 3 et 5 mois plus tard et une élévation significative du taux des A.C. était trouvée. 10 mois après l'accouchement un examen des urines à la recherche du virus restait négatif.

Le caryotype de la mère est normal.

3) La proposante née indemne de l'infection par le cytomégalo-virus, non excrétrice de virus, qui présente donc une constitution 49,XXXXX avec le syndrome malformatif que nous avons vu, ou l'on retrouve le cou court, la luxation des genoux, l'anomalie de hanche, les pieds bots.

3°) Les remarques qui s'imposent.

1) On a ici la certitude d'une infection virale par le cytomégalo virus chez la mère survenue environ 20 à 30 mois avant la conception d'une constitution 49,XXXXX.

2) Les malformations présentée par l'ainée ne peuvent être expliquées par une aberration chromosomique ni semble-t-il par l'action tératogène directe du virus. Elles sont présentes, entre autres, chez la proposante et font partie du phénotype de la constitution 49,XXXXX (où y sont notées).

B/ Hypothèse.

En dehors du hasard, le lien entre ces deux observations pourrait être une altération du naturel génétique des gonocytes de la mère par le virus, altération qui pourrait s'exprimer par une non disjonction chromosomique et/ou par un syndrome malformatif articulaire (22).

En fait, il paraît bien difficile de conclure, mais il semble qu'une telle remarque devait être faite.

C O N C L U S I O N S

Un nouveau cas d'aberration chromosomique rare, la constitution 49,XXXXX, est rapporté. Celui-ci et ceux rassemblés dans la littérature mondiale, permettent une étude comparative de laquelle se dégage un trait commun dans l'expression phénotypique. De nouvelles observations sont néanmoins nécessaires pour définir plus sûrement un véritable syndrome penta X qui déjà se dessine.

Le rappel du phénotype moyen des constitutions chromosomiques 47,XXX et 48,XXXX, permet d'établir un certain parallélisme et on ne peut pas ne pas être tenté de dire que proportionnellement au nombre de chromosome X surnuméraire, apparaissent ou s'aggravent : La déficience intellectuelle, le retard staturo pondéral, l'altération de la fonction génitale, le syndrome dysmorphique essentiellement ostéo-articulaire et les malformations cardiaques.

Enfin, l'observation de la proposante, parcequ'elle permet de rapporter un cas précis d'infection virale chez la mère dans la période préconceptionnelle, fait évoquer et discuter d'une façon générale, le rôle des virus dans l'étiologie des aberrations chromosomiques.

Le Président de la Thèse,

Professeur J.M. ROBERT

Le Directeur de l'U.E.R. LYON NORD

Professeur J.P. GARIN

VU et PERMIS d'imprimer
LYON, le 9 SEPTEMBRE 1976
Le Président de l'Université
Claude Bernard LYON I

D. GERMAIN

B I B L I O G R A P H I E

I - ROBERT J.M. et JALBERT P.

Mutations géniques et mutations chromosomiques.
Rev. Prat., 1974, 24, 3395 - 3417.

2 - LEJEUNE J. et DUTRILLAUX B.

Aspects cliniques des aberrations chromosomiques.
Triangle, 1973, 13, 11-23.

3 - KESARKE N. and WOOLLEY P.V.

A phénotype femelle with 49 chromosomes, presumably XXXXX.
J. Pediat., 1963, 63, 1099-1103

4 - BRODY J. and MARGARET G.F. and SPIERS A.S.D.

A female child with five X chromosomes.
J. Pediat., 1967, 70, 105-109.

5 - RICCI N. DALLAPICCOLLA B., VENTIMIGLIA B., TIEPOLO L. and FRACARO M.

48,XXXX/49,XXXXX mosaïc : Asynchronics among the late - replicating
X chromosomes.
Cytogenetics, 1968, 7, 249-259.

6 - ZAJACZKOWSKA K., KORNISZEWSKI L. and WOLFF - PLODONA A.

A case of quintuple - X syndrome (49,XXXXX).
J. Ment. Defic. Res., 1970, 14, 305-311.

7 - SERGOVICH F., UILENBERG C. and POZSONYI J.

The 49,XXXXX chromosome constitution similarities to the 49,XXXXY
condition.
J. Pédiat., 1971, 78, 285-290.

- 8 - YAMADA Y., NERIISHI S.,

Penta X (49,XXXXX). Chromosome constitution : A case report.
Jap. J. Hum. Genet., 1971, 16, 15-21.

- 9 - COOKE P., BLACK J.A., CURTIS D.J.

Comparative clinical studies and X chromosome behaviour in a case
of XXXX/XXXXX mosaicism.
J. Med. Genet., 1972, 9, 235-238.

- 10 - LARGET - PIET L., RIVRON J., BAILLIF J., DUGAY J., EMERIT I., LARGET - PIET A.
et BERTHELOT J.

Syndrome 49, XXXXX chez une fille de 5 ans.
Ann. Génét., 1972, 15, 115-119.

- 11 - BERGER R., LOEWE-LYON S., DERRE J. et ORTIZ M.A.

Syndrome 49, XXXXX.
Ann. Pediat., 1973, 20, 965-967.

- 12 - GIOVANUCCI - UZIELLI M.L., TORRECELLI F., SALVATORI Q., CONSUMI I., DONZELLI G.P.,
SEMINARA S.

Corredo cromosomico 49, XXXXX in una bambina con ipoevolutismo
psicofisico.
Min. Pediat., 1975, 27, 2220-2229.

- 13 - GORDON D.L., PAULSEN C.A.,

Premature menopause in XO/XX/XXX/XXXXX mosaicism.
Amer. J. Obst. Gynec., 1967, 97, 85-90.

- 14 - IZAKOVIC V., LUKACOVA M.

Short stature and karyotype of mitotic cells in women.
Endokrinologie, 1972, 59, 265-268.

- 15 - BARR M.L., SERGOVITCH F.R., CARR D.H., SHAVER E.L.

The triplo X female : on appraisal based on a study of 12 cases and
a review of the literature.
Canad. Med. Ass. J., 1969, 101, 247-258.

- 16 - GARDNER R.J.M., VERLE A.M.O., and SANDS V.E.

XXXXX Syndrome : Case Report, and a note on genetic counselling and Fertility.
Humangenetik, 1973, 17, 323-330.

- 17 - LARGET - PIET L., PIGNIER J., BERTHELOT J., AYACHE P., BOURDON P. et LARGET - PIET A.

Syndrome 48/XXXX chez une enfant de 5 ans.
Pédiatrie, 1972, 27, 433-443.

- 18 - NICHOLS W.W.

Altérations chromosomiques dues à des virus.
Triangle, 1973, 13, 41-46.

- 19 - BOUE A. et BOUE J.G.

Virus et chromosomes humains.
Path. Biol., 1968, 16, 677-690.

- 20 - EVANS H.J.

The nucléolus, virus infection, and trisomie in man.
Nature, 1967, 214, 361-363.

- 21 - GOMES H., REMY G., HOPENER C., LEROUX B.

Infections à cytomegalovirus.
Med. Inf., 1975, 4, 488-515.

- 22 - GENOUD J., GUIBAUD P., BETHENOD M.

Cytomégalo virus and penta X syndrome.
Lettre à l'éditeur.
J. Pediat., 1974, 85-869.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION - GENERALITES	1
CHAPITRE I - OBSERVATION DE LA PROPOSANTE	5
I Antécédents	5
II Observation clinique	6
III Examen à l'âge de 27 mois	9
IV Etude génétique	10
V Remarques	11
VI Photographies	12
CHAPITRE II- LES AUTRES CAS D'ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES 49,XXXXX CONNUS ET PUBLIES	13
CHAPITRE III ETUDE CLINIQUE ANALYTIQUE DE LA CONSTITUTION 49,XXXXX	32
I Circonstances de survenues	32
II Période néonatale	32
III Phénotype	33
IV Conclusions	34
V Tableaux récapitulatifs	35
CHAPITRE IV- ETUDE GENERALE DE L'ASPECT DU SURDOSAGE EN X CHEZ LA FEMME NOTIONS QUE L'ON PEUT EN TIRER QUANT AU PRONOSTIC CHEZ LA PROPOSANTE	40
I Femme triplo X	40
II Constitution 48,XXXX	41
III Remarques	45
CHAPITRE V - MECANISMES ET CAUSES POSSIBLES DE L'APPARITION D'UNE CONSTITU- TION CHROMOSOMIQUE 49,XXXXX	47
I Mécanismes	47
II Aberration chromosomique secondaire	47
III Causes générales connues d'une aberration chromosomique ..	47
IV Altérations chromosomiques dues à des virus	48
V Discussion	50
CONCLUSION	52
BIBLIOGRAPHIE	53

